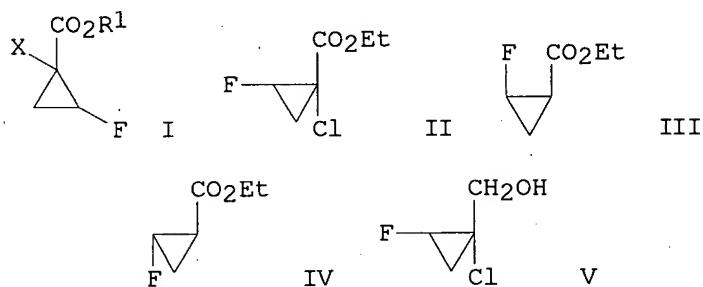


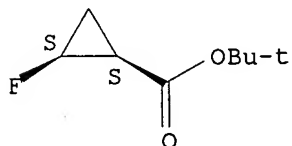
L4 ANSWER 6 OF 7 CAPLUS COPYRIGHT 2006 ACS on STN
 AN 1994:533583 CAPLUS
 DN 121:133583
 TI Preparation of fluorocyclopropanecarboxylic acid derivatives as intermediates for quinolone bactericides
 IN Takahashi, Hisashi; Kimura, Yoichi; Hayano, Takeshi
 PA Daiichi Seiyaku Co, Japan
 SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 7 pp.
 CODEN: JKXXAF
 DT Patent
 LA Japanese
 FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 06157418	A2	19940603	JP 1992-311714	19921120
	JP 3326215	B2	20020917		
PRAI	JP 1992-311714		19921120		
OS	CASREACT 121:133583; MARPAT 121:133583				
GI					



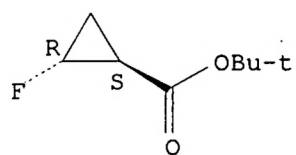
AB The title compds. are prepared by dehalogenation of halofluorocyclopropane derivs. I [X = Cl, Br, etc.; CO2R1 = ester]. Treatment of cyclopropane derivative II (mixture of cis and trans isomers) with sodium borohydride in DMSO gave cyclopropanes III (cis) and IV (trans) [cis/trans ratio = 13:1] and trace amount of cyclopropane V.
 IT **152237-14-4P 152237-15-5P**
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)
 (preparation of, method for)
 RN 152237-14-4 CAPLUS
 CN Cyclopropanecarboxylic acid, 2-fluoro-, 1,1-dimethylethyl ester, (1R,2R)-rel- (9CI) (CA INDEX NAME)

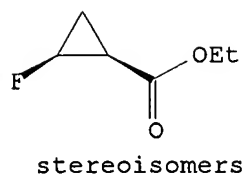
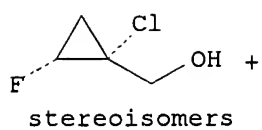
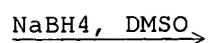
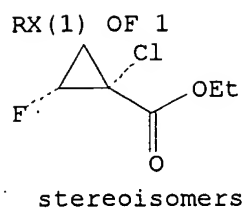
Relative stereochemistry.



RN 152237-15-5 CAPLUS
 CN Cyclopropanecarboxylic acid, 2-fluoro-, 1,1-dimethylethyl ester, (1R,2S)-rel- (9CI) (CA INDEX NAME)

Relative stereochemistry.





REF: Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 06157418, 03 Jun 1994, Heisei
 NOTE: room temp., overnight

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-157418

(43)公開日 平成6年(1994)6月3日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 69/74		A 9279-4H		
67/317		8018-4H		
// C 0 7 B 61/00	3 0 0			

審査請求 未請求 請求項の数9(全 7 頁)

(21)出願番号 特願平4-311714

(22)出願日 平成4年(1992)11月20日

(71)出願人 000002831

第一製薬株式会社
東京都中央区日本橋3丁目14番10号(72)発明者 高橋 寿
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内(72)発明者 木村 陽一
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内(72)発明者 早野 健
東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内

(54)【発明の名称】 還元的脱ハロゲン化法

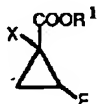
(57)【要約】

類を得る。

【目的】 キノロンの中間体として有用なフルオロシクロプロパン類を簡便に合成する。

【構成】 式(I)

【化1】



I

(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。COOR¹はエステルを意味する。)で表わされる化合物を、スルホキシド化合物およびスルホン化合物から選ばれる一種以上の化合物の存在下、または非存在下に、式(II)

【化2】MBH_mR²_n

II

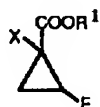
(式中、Mはアルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または亜鉛原子を、R²は水素原子、シアノ基、アルコキシル基またはアシルオキシ基を意味する。mは1から4、nは0から3の整数で、かつ、mとnの和は4。)で表わされる化合物で処理し、フルオロシクロプロパン

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)

【化1】



(I)

(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。COOR¹はエステルを意味する。)で表わされる化合物を、式(II)

【化2】 MBH_mR^n

(II)

(式中、Mはアルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または亜鉛原子を意味し、R²は水素原子、シアノ基、アシルオキシ基または炭素数1から6のアルコキシル基を意味する。mは1から4の整数を意味し、nは0から3の整数を意味し、かつ、mとnの和は4である。)で表わされる化合物で処理することを特徴とするフルオロシクロプロパン類の製法

【請求項2】 式(I)

【化3】



(I)

(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。COOR¹はエステルを意味する。)で表わされる化合物を、スルホキシド化合物およびスルホン化合物から選ばれる一種以上の化合物の存在下に、式(II)

【化4】 MBH_mR^n

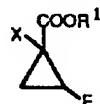
(II)

(式中、Mはアルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または亜鉛原子を意味し、R²は水素原子、シアノ基、アシルオキシ基または炭素数1から6のアルコキシル基を意味する。mは1から4の整数を意味し、nは0から3の整数を意味し、かつ、mとnの和は4である。)で表わされる化合物で処理することを特徴とするフルオロシクロプロパン類の製法

【請求項3】 式(I)の化合物のXが塩素原子である請求項1または2記載の製法

【請求項4】 式(I)

【化5】



(I)

(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意

2

味する。COOR¹はエステルを意味する。)で表わされる化合物を、スルホキシド化合物およびスルホン化合物から選ばれる一種以上の化合物の存在下に、式(II)

【化6】 MBH_mR^n

(II)

(式中、Mはアルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または亜鉛原子を意味し、R²は水素原子、シアノ基、アシルオキシ基または炭素数1から6のアルコキシル基を意味する。mは1から4の整数を意味し、nは0から3の整数を意味し、かつ、mとnの和は4である。)で表わされる化合物で処理することを特徴とする式(III)

【化7】



(III)

(式中、COOR¹はエステルを意味する。)で表される化合物の製法

【請求項5】 ジアルキルスルホキシドの存在下に行なうことからなる請求項4記載の製法

【請求項6】 ジアルキルスルホキシドがジメチルスルホキシドである請求項5記載の製法

【請求項7】 スルホラン存在下に行なうことからなる請求項4記載の製法

【請求項8】 式(I)の化合物のXが塩素原子である請求項4、5、6または7記載の製法

【請求項9】 式(III)の化合物がシス配置を有する化合物である請求項8記載の製法

【発明の詳細な説明】

【0001】

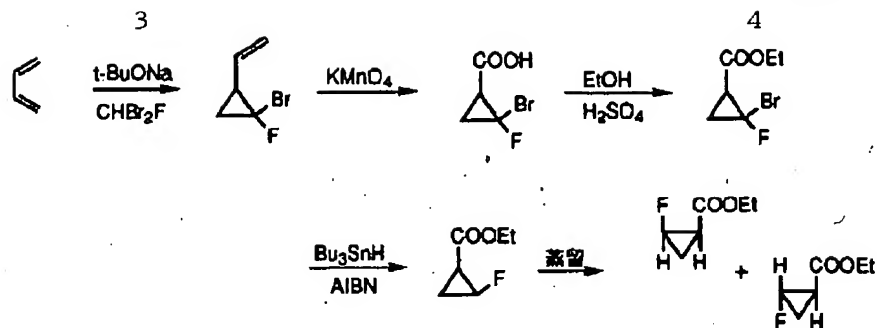
【産業上の利用分野】本発明は、医薬および農業として優れた化合物の製造に有用なフルオロシクロプロパン類の製法に関する。

【0002】

【従来の技術】合成抗菌薬として優れた特性を有するニューキノロン系の合成抗菌薬の中で、1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル基を1位の置換基として有するキノロン誘導体は強い抗菌活性と高い安全性を兼ね備えており、優れた合成抗菌薬として期待されている(特開平2-231475号公報参照)。この1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル基を構築するために有用な1,2-シス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸を得るための該カルボン酸エステルは、ブタジエンを原料とする下記の4工程の反応で合成されていた(和歌山大学教育学部紀要33, 33(1984))。

【0003】

【化8】



【0004】

【発明が解決しようとする課題】従来の2-フルオロシクロプロパンカルボン酸の合成法においては、その工程にトリアルキルスズヒドライド、例えばトリブチルスズヒドライドを使用する工程があった。しかし、このトリアルキルスズヒドライドは毒性や価格の点で工業的には利用することが困難である。そこで、工業的に適用できる容易で簡便な、2-フルオロシクロプロパンカルボン酸の製法の開発が望まれていた。

【0005】本発明者らは鋭意研究の結果、1-ハロゲン-2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸誘導体を還元条件で処理することによって、フルオロシクロプロパン類、とりわけ、1,2-ジス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体が優位にかつ簡便に得られることを見出し本発明を完成させた。

【0006】

【発明の構成】本発明は、式(I)

【化9】



(I)

(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。COOR¹はエステルを意味する。)で表わされる化合物を、スルホキシド化合物およびスルホン化合物から選ばれる一種以上の化合物の存在下または非存在下に、式(II)

【化10】 MBH_mR^2_n

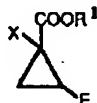
(II)

(式中、Mはアルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または亜鉛原子を意味し、R²は水素原子、シアノ基、アシルオキシ基または炭素数1から6のアルコキシル基を意味する。mは1から4の整数を意味し、nは0から3の整数を意味し、かつ、mとnの和は4である。)で表わされる化合物で処理することを特徴とするフルオロシクロプロパン類の製法に関する。

【0007】さらに本発明は、式(I)

【化11】

*



(I)

(式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。COOR¹はエステルを意味する。)で表わされる化合物を、スルホキシド化合物およびスルホン化合物から選ばれる一種以上の化合物の存在下に、式(II)

【化12】 MBH_mR^2_n

(II)

(式中、Mはアルカリ金属原子、アルカリ土類金属原子または亜鉛原子を意味し、R²は水素原子、シアノ基、アシルオキシ基または炭素数1から6のアルコキシル基を意味する。mは1から4の整数を意味し、nは0から3の整数を意味し、かつ、mとnの和は4である。)で表わされる化合物で処理することを特徴とする式(III)

【化13】



(III)

30 (式中、COOR¹はエステルを意味する。)で表される化合物の製法に関する。

【0008】本発明の方法において使用される式(I)の化合物(以下、化合物(I)という。)は、1-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体である。この化合物の1位のハロゲン原子としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子でよいが、好ましくは塩素原子である。

【0009】また、カルボン酸部分のCOOR¹はエステルであればよいが、このエステルとしては特に限定はなく、種々のエステルであってよい。例えば、アルキルエステルやアリールエステル、アルケニルエステル、更にはアラルキルエステル等である。アルキルエステルとしては例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルまたはブチルエステル等である。またアリールエステルとしてはフェニルエステルが代表的なものであるが、このフェニル基はさらにニトロ基、アルコキシル基、アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子またはアミノ基等が置換していてもよい。アラルキルエステルとしてはベンジル基が代表的なものであるが、アリール基と炭素数1から6程度のアルキレン基とから構成されてい

50

5

るものでよい。このアリール基はさらにニトロ基、アルコキシ基、アルキル基、シアノ基、ハロゲン原子またはアミノ基等が置換していてもよい。

【0010】化合物(I)は、次に例示する方法によって合成できる。即ち、ジハロゲノ酢酸エステル化合物とアクリル酸エステル化合物を塩基存在下に反応させるとハロゲン原子1を有するシクロプロパンジカルボン酸のジエステル化合物を得ることができる。ここで、アクリル酸エステル化合物のエステル置換基を、ジハロゲノ酢酸エステル化合物のエステル置換基とは異なるものとしておき、アクリル酸エステル化合物由来のエステルを選択的に切断できる様にしておく。この選択性を利用して、ハロゲノジカルボン酸ジエステルの一方をエステルを切断してジカルボン酸のハーフエステル化合物とする。この化合物はカルボン酸エステルの結合する炭素原子にハロゲン原子が置換しているハーフエステル化合物となっている。この化合物を塩に変換した後に分子状のフッ素を反応させると脱炭酸と同時にフッ素化が起こり化合物(I)が得られる。

【0011】化合物(I)の2位のフッ素原子と1位のカルボン酸部分の配置は、シクロプロパン環の面の同じ側に存在するもの(本明細書においては以下、シス体という。)と異なる側に存在するもの(本明細書においては以下、トランス体という。)の2種がある。なお、式(III)の化合物(以下、化合物(III)と略す。)についても同様に定義する。

【0012】本発明の方法ではシス体の化合物(I)からはシス体の化合物(III)が生成する。そして驚くべきことに、トランス体の化合物(I)からもシス体の化合物(III)が主生成物として得られることが判明した。

【0013】シス体の化合物(I)を本発明の方法にて処理すると、生成した化合物(III)においてシス体とトランス体の比はおよそ10:0.5であった。一方、トランス体の化合物(I)を同様に処理すると、生成した化合物(III)におけるシス体とトランス体の比はおよそ10:1でシス体の方が多く生成した。さらに、シス体とトランス体の比が1.4:1とシス体の方が多い混合物である化合物(I)を同様に処理すると、生成した化合物(III)におけるシス体とトランス体の比はおよそ13:1であった。このように本発明の方法を用いることによってシス体の化合物(III)を優位に得ることができると判明したのである。

【0014】本発明の方法では脱ハロゲン化ではなく、カルボン酸エステル部分の還元が起こり、カルボン酸エステルがヒドロキシメチル基となった1-クロロ-2-フルオロ-1-ヒドロキシメチルプロパン(以下、ヒドロキシメチル体と略す場合もある。)も生成する。このヒドロキシメチル体はトランス体の化合物(I)を処理する場合の方が、シス体の化合物(I)を処理する場合よりも

6

多く生成する。トランス体の化合物(I)を処理した場合では、この副生物の生成割合はシス体の化合物(II)10に対しておよそ9.2であったが、シス体の化合物(I)を処理した場合ではシス体の化合物(III)10に対しておよそ0.28でしかなかった。シス体とトランス体の混合比が1.4でシス体の方が多い化合物(I)からの反応では、シス体の化合物(III)13に対しておよそ0.2でしかなかったのである(なお、ここ迄に述べた各種の生成物の生成比はガスクロマトグラフィーによって求めたものである。)。このヒドロキシメチル体は、スルホキシド化合物またはスルホン化合物が存在しない場合に主として生成することも明らかとなっている。

【0015】この様に、本発明の方法をトランス体の化合物(I)に適用すると、脱ハロゲン化に際して立体配置が反転し、シス体の化合物(III)が生成する(ここで、脱ハロゲン化と置換基の立体配置の反転とが段階的に進行するか、あるいは同時に進行するかは発明の本質とは無関係である。)。ただし、トランス体の化合物(I)を用いた反応ではシス体の場合よりも多くのヒドロキシメチル体が副生物として生成することも判明している。このようなことから、化合物(III)を得るための化合物(I)としてはシス体の方がより好ましい。しかし、本発明の方法によればシス体の化合物(III)が優位に生成するのであるから、原料の化合物(I)の配位についてはさほど留意しなくともよいともいえよう。

【0016】また、化合物(I)におけるエステルの種類によっても生成物の割合が変化することが判明した。例えば、化合物(I)のエチルエステルの方がメチルエステルよりも化合物(III)のシス体を多く与え、かつ副生するヒドロキシメチル体が少ない傾向であった。また、第三級ブチルエステルの場合、ヒドロキシメチル体の生成が認められなかった。

【0017】本発明の方法で使用する式(II)の化合物(以下、化合物(II)という。)は水素化ホウ素金属化合物である。ここでMは金属原子を意味するが、リチウム、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属原子、カルシウム等のアルカリ土類金属原子または亜鉛原子でよい。また、R²は水素原子、シアノ基、アルコキシ基またはアシルオキシ基を意味するが、ここでアルコキシ基としては炭素数1から6のアルキル基によって構成されるものでよい。アシルオキシ基としては、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基またはアラルキルカルボニルオキシ基を挙げることができる。さらに具体的には、アセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルカルボニルオキシ基等である。また、N-イソブチルオキシカルボニルプロピルオキシ基またはN-ベンジルオキシカルボニルプロピルオキシ基等でもよい。

【0018】化合物(II)としては通常は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム(リチウムボロヒド

リド)、水素化ホウ素亜鉛(ジंकボロヒドリド)、シアン化ホウ素ナトリウム、水素化アルコキシホウ素ナトリウム等から選択して使用すればよい。水素化アルコキシホウ素ナトリウムのアルコキシル基としては炭素数1から6のものでよい。これらのうちでは水素化ホウ素ナトリウムを使用するのが最も簡便である。

【0019】本発明の方法によって化合物(III)を得ようとする場合には、スルホキシド化合物およびスルホン化合物から選ばれる一種以上の化合物の存在下に反応を行なうことが必要である。ここで、二種以上を存在させる場合には全てをスルホキシド化合物またはスルホン化合物から選択してもよいし、またこの両者を含むように選択して組み合わせてもよい。スルホキシド化合物およびスルホン化合物としては、例えばジアルキルスルホキシド類、環状スルホキシド類または環状スルホン類等を挙げることができる。具体的には、ジメチルスルホキシドおよびスルホラン等である。スルホキシド化合物およびスルホン化合物から選ばれる化合物としてはジメチルスルホキシドを使用するのが最も一般的である。

【0020】この他には、リン酸アミド化合物も使用することができ、例えばヘキサメチルホスホロトリアミドを挙げることができる。

【0021】化合物(II)の使用量は化合物(I)に対し、モル数で1から10倍の範囲で使用すればよいが、通常は1から3倍モル程度を使用すればよい。

【0022】本発明の方法は、化合物(II)をスルホキシド化合物またはスルホン化合物と混合し、ここに化合物(I)を加えることによって実施できる。本発明の方*

*法によって化合物(III)を得ようとする場合に特に好ましいのは、化合物(II)をスルホキシド化合物またはスルホン化合物に溶解した後に化合物(I)を加えて行く方法である。

【0023】反応温度としては通常は5℃から50℃の範囲において行なえばよい。また、反応に際して発熱量が多い場合には冷却下を実施するのがよい。

【0024】本発明の方法を用いて化合物(I)から化合物(III)を得ようとするときには、反応系に添加剤を加えることで、化合物(III)の収量が向上する場合がある。この様な添加剤としては例えば、無機酸、有機酸またはルイス酸等の酸類、そして有機塩類や無機塩類等を挙げることができる。有機酸としては酢酸、ルイス酸としては三フッ化ホウ素エーテル錯体を挙げることができる。これらは反応系内に触媒量を加えておけばよい。一方、無機塩類として、フッ化ナトリウム(NaF)、炭酸銀または過塩素酸銀等を挙げることができる。このフッ化ナトリウムの場合には反応系内にモル数で0.1から等モルの範囲の量を加えておけばよい。

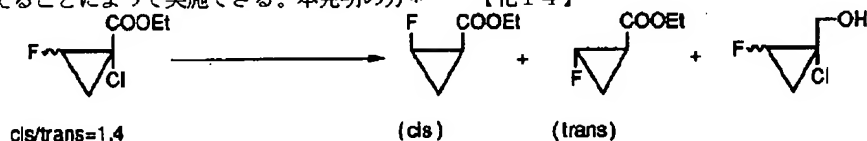
【0025】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明の方法をさらに詳細に説明するが、本発明がこれに限定されないことは言うまでもない。

【0026】[実施例1] 水素化ホウ素ナトリウム/ジメチルスルホキシド系における1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチルの脱クロル化反応

【0027】

【化14】



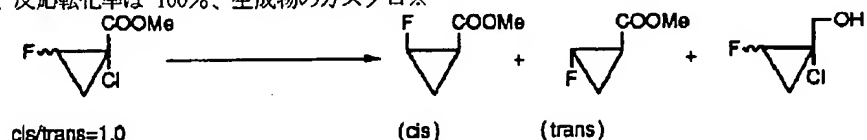
【0028】97%水素化ホウ素ナトリウム 47 mgをジメチルスルホキシド 0.5 ml に溶解して水冷下に攪拌した。この溶液に1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチル 167 mg を2、3分で加えた後、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に氷冷下、水 5 ml を加え均一溶液とした。この溶液をエーテル 10 ml にて抽出し、この抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。この溶液をガスクロマトグラフィーにて分析を行なった。その結果、反応転化率は100%、生成物のガスクロ※

※マトグラフィー分析比はシス体：トランス体：ヒドロキシメチル体(2-クロロ-1-フルオロ-2-ヒドロキシメチルシクロプロパン)=13:1:微量であった。

【0029】[実施例2] 水素化ホウ素ナトリウム/ジメチルスルホキシド系における1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸メチルの脱クロル化反応

【0030】

【化15】



【0031】97%水素化ホウ素ナトリウム 47 mgをジメチルスルホキシド 0.5 ml に溶解して水冷下に攪拌した。この溶液に1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸メチル 153 mg を2、3分で加えた後、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に氷冷下、水 5 ml を加え均一溶液とした。この溶液をエーテル 10 ml にて抽出

★ルボン酸メチル 153 mg を2、3分で加えた後、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に氷冷下、水 5 ml を加え均一溶液とした。この溶液をエーテル 10 ml にて抽出

し、抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。この溶液をガスクロマトグラフィーにて分析を行なった。その結果、反応転化率は100%、生成物のガスクロマトグラフィー分析比はシス体：トランス体：ヒドロキシメチル体=10：1：2.9であった。

【0032】【実施例3】 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸

200 mlのナス型コルベンに純度 97%の水素化ホウ素ナトリウム 1.38 g を入れ、水冷下ジメチルスルホキシド 15 mlを加えて溶解した。1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチル（シス体/トランス体=1.4）、4.9 gを10分間で攪拌下に加えた後、冷却を止め室温で2日間攪拌した。反応液を氷冷水 40mlを加えた後、濃塩酸で中和した。この溶液を蒸留し、沸点35-40℃/30 mmHgで水と共に2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチルが留出した（水を含めて30 g.）。

【0033】上記留出物をエタノール 30 mlに溶解し、水冷下 50%水酸化ナトリウム水溶液3 mlを滴下した。滴下後、反応液を室温で5.5 時間攪拌し、エタノールを減圧留去した。残留物を酢酸エチル 50 mlで洗浄し、水層を濃塩酸で酸性にした。これを酢酸エチル 60 mlにて4回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し 2.14 g のシス-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸を無色結晶として得た。このものの ¹H-NMR スペクトルは標品と一致した。収率は2工程を通して84%であった。

【0034】【実施例4】 2-フルオロ-1-シクロプロパンカルボン酸

200 mlのナス型コルベンに純度 97%の水素化ホウ素ナトリウム 3.07 g を入れ、水冷下ジメチルスルホキシド 30 mlを加えて溶解した。1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸メチル（シス体/トランス体=1.4）、10 gを30分間で攪拌下に加えた後、冷却を止め室温で18時間攪拌した。反応液を氷冷水 40mlを加えた後、濃塩酸で中和した。この溶液を蒸留し、沸点32-35℃/35 mmHgで水と共に2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチルが留出した（水を含めて45 g.）。

【0035】上記留出物をメタノールに溶解し、水冷下 50%水酸化ナトリウム水溶液 10 mlを滴下した。滴下後、反応液を室温で3時間攪拌し、メタノールを減圧留去した。残留物をエーテル 100 ml で洗浄し、水層を濃塩酸で酸性にした。これを酢酸エチル 100 ml にて4回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し 4.97 g の2-フルオロシクロプロパンカルボン酸を無色結晶として得た。このものの ¹H-NMR スペクトルから、シス体とトランス体の比は10：1でシス体が主であった。収率は2工程を通して80%であった。

【0036】【実施例5】 水素化ホウ素ナトリウム/ジメチルスルホキシド系におけるcis-1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸メチルの脱クロル化反応

97%水素化ホウ素ナトリウム 47 mgをジメチルスルホキシド 1 ml に溶解し、水冷下に攪拌した。この溶液にcis-1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸メチル 153 mg をジメチルスルホキシド 1 ml に溶解した溶液を2-3分で滴下した。以下は実施例1と同様に処理した。

【0037】エーテル抽出液をガスクロマトグラフィーにて分析を行なった。その結果、反応転化率は100%、生成物のガスクロマトグラフィー分析比はシス体：トランス体：ヒドロキシメチル体=10：0.5：0.28であった。

【0038】【実施例6】 水素化ホウ素ナトリウム/ジメチルスルホキシド系におけるtrans-1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸メチルの脱クロル化反応

実施例6に準じてtrans-1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸メチルを使用して脱クロル化反応を実施した。

【0039】エーテル抽出液をガスクロマトグラフィーにて分析を行なった。その結果、反応転化率は100%、生成物のガスクロマトグラフィー分析比はシス体：トランス体：ヒドロキシメチル体=10：1：9.8であった。

【0040】【実施例7】 水素化ホウ素ナトリウム/スルホラン系における1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチルの脱クロル化反応

97%水素化ホウ素ナトリウム 47 mgをスルホラン 1 ml に溶解し、室温で攪拌した。この溶液に1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチル（シス体/トランス体=1.4）、167 mg をスルホラン 1 ml に溶解した溶液を2-3分で滴下した。滴下終了後、反応液を室温で21時間攪拌した。

【0041】反応液に水冷下、水 10 mlを加えエーテル 10 mlにて反応液を抽出し、この抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。この溶液をガスクロマトグラフィーにて分析を行なった。その結果、反応転化率は50%、生成物のガスクロマトグラフィー分析比はシス体：トランス体：ヒドロキシメチル体=10：1.8：15.7であった。

【0042】【実施例8】 水素化ホウ素ナトリウム/ジメチルスルホキシド系における1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸第三級ブチルの脱クロル化反応

97%水素化ホウ素ナトリウム 97 mgをジメチルスルホキシド 1 ml に溶解し、水冷下に攪拌した。この溶液に1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸第三級ブチル（シス体/トランス体=1.5）195 mg を2-3分で加えた後、反応液を室温で22時間攪拌した。反応液に水を加え、これをエーテルにて抽出し、この抽出液を無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。この溶液をガスクロマトグラフィーにて分析を行なった。その結果、反応転

11

化率は46%、生成物のガスクロマトグラフィー分析比はシス体：トランス体=13.5：1であった。ヒドロキシメチル体は生成が認められなかった。一方、未反応の基質中のシス体とトランス体の比はシス体：トランス体=2.1：1であった。従って、トランス体の基質の脱クロル化反応の方が、シス体の脱クロル化反応に比べて早いことが推察された。

【0043】本反応で用いた1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸第三級ブチルは次のようにして得られる。1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸エチルをエタノール中で1規定水酸化ナトリウム水溶液で処理して加水分解し、1-クロロ-2-フルオロシクロプロパンカルボン酸に導いた。このようにして得たカル

12

ボン酸を乾燥ジクロロメタンに溶解し、触媒量の濃硫酸の存在下で氷冷下にイソブテンを吹き込んだ後、室温で攪拌して反応させ第三級ブチルエステルとした。

【0044】

【発明の効果】本発明の方法を用いることによって、フルオロシクロプロパン類、特に2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体が簡便にかつ収率よく得られることが可能となった。しかも本発明の方法によれば、フッ素原子とカルボン酸部分がシクロプロパン環の同じ側にある（シス体）化合物が、原料の立体配置とは関係なくに優位に生成し、シス体の2-フルオロシクロプロパンカルボン酸誘導体の製法として特に優れている。